



Neuropatia diabética: uma revisão de literatura sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamentos modernos

Ana Maria Aguiar Nascimento¹, Matheus Augusto Pita Maciel², José Airton Alves Ferreira¹, Léo Jhow Vasconcelos da Silva⁴, Tiago Neves da Silva², Gabriel da Rosa Santos², Yane Lara Conrado de Oliveira Alves¹, Rhanna Karyne Rodrigues Muniz¹, Lucas Roberto da Costa Estevam³, Aparecida Cardoso Lima³.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p1661-1674>

Artigo publicado em 16 de Fevereiro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A neuropatia diabética (ND) é uma complicação grave e onerosa da diabetes. Sua manifestação clínica mais comum é a polineuropatia simétrica distal, que compromete as funções sensitivas e motoras, podendo levar a complicações severas, como úlceras e amputações. Nesse sentido, o presente estudo tem como principal objetivo revisar os principais avanços no entendimento da ND, abordando sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e estratégias terapêuticas. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando a base de dados da PubMed (MEDLINE), que resultou na inclusão de 15 artigos publicados entre 2019 e 2025. Os achados reforçam que, embora a triagem e o diagnóstico precoce sejam essenciais para retardar a progressão da doença e reduzir complicações, ainda há uma carência de terapias modificadoras eficazes. As estratégias atuais concentram-se no controle glicêmico, no alívio da dor e em mudanças no estilo de vida. Por isso, novas abordagens, como terapias baseadas em neuromodulação e anticorpos monoclonais, apresentam potencial promissor, mas necessitam de maior validação clínica. Diante desse cenário, a ND permanece um desafio significativo para a medicina, exigindo investimentos contínuos em pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos inovadores.

Palavras-chave: Neuropatia diabética; Fisiopatologia; Diagnóstico; Tratamento.

Diabetic Neuropathy: a literature review on pathophysiology, diagnosis, and modern treatments

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DNP) is a severe and costly complication of diabetes. Its most common clinical manifestation is distal symmetric polyneuropathy (DSP), which affects sensory and motor, potentially leading to severe complications such as ulcers and amputations. In this context, the present study aims to review the main advances in the understanding of DNP, addressing its pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic strategies. To achieve this, a narrative literature review was conducted using the PubMed (MEDLINE) database, resulting in the inclusion of 15 articles published between 2019 and 2025. The findings reinforce that, although screening and early diagnosis are essential to slow disease progression and reduce complications, there is still a lack of effective disease-modifying therapies. Current strategies focus on glycemic control, pain relief, and lifestyle modifications. Therefore, new approaches, such as neuromodulation-based therapies and monoclonal antibodies, show promising potential but require further clinical validation. Given this scenario, DNP remains a significant challenge in medicine, demanding continuous research investments for the development of innovative treatments.

Keywords: Diabetic neuropathy; Pathophysiology; Diagnosis; Treatment.

- 1 – Discente na Universidade Federal do Ceará
- 2 - Discente na Universidade Estadual de Feira de Santana
- 3 – Discente na Universidade Federal do Cariri
- 4 – Discente no Centro Universitário INTA

Dados da publicação: NÃO É NECESSARIO POR NADA

DOI: NÃO É NECESSARIO POR NADA

Autor correspondente: Ana Maria Aguiar Nascimento
anamariaaguiarnascimento@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Atualmente, a diabetes acomete mais de 530 milhões de pessoas em todo mundo, com a projeção de que esse número aumente para 643 milhões até 2030 (IDF, 2025). Entre suas complicações mais preocupantes está a neuropatia diabética (ND), uma condição que compromete os nervos periféricos devido à hiperglicemia crônica (YAPISLAR; GURLER, 2024). Essa realidade é alarmante, pois a ND pode resultar em dor neuropática e ulceração do pé diabético, aumentando o risco de amputações de membros (BONDAR et al., 2021).

A fisiopatologia da ND é multifatorial, sendo influenciada, principalmente, pela duração da hiperglicemia, idade do paciente e fatores vasculares (ARDELEANU et al., 2020). Dessa forma, a neuropatia diabética representa um desafio significativo para os sistemas de saúde, tanto em termos de prevenção quanto de manejo.

Além disso, embora a ND possa ocorrer em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), sua prevalência é significativamente maior entre indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esse fato se deve, em grande parte, ao tempo prolongado de exposição à hiperglicemia, que representa um dos principais determinantes da degeneração neural (SALEH; SEDIK, 2024).

Paralelamente, a ND pode se manifestar de diversas formas, sendo a polineuropatia simétrica distal (PSD) a mais comum. Essa condição segue um padrão de distribuição em “meia e luva”, caracterizando-se pelo acometimento inicial dos axônios sensoriais mais longos, seguido pela progressão para axônios autonômicos e motores (MOGILEVSKAYA et al., 2024; ZHU et al., 2024). Além da PSD, outras variantes podem ocorrer, como a neuropatia de fibras finas, neuropatias autonômicas, neuropatias focais e polirradiculopatia (QUIROZ-ALDAVE et al., 2023).

Nesse contexto, uma compreensão mais aprofundada da neuropatia diabética (ND) pode contribuir para a formulação de estratégias mais eficazes de rastreamento e intervenção, minimizando seu impacto tanto na qualidade de vida dos pacientes quanto nos custos para os sistemas de saúde (SMITH et al., 2022). Diante disso, a presente revisão tem como objetivo analisar os avanços, desafios e implicações da neuropatia diabética, abordando sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e estratégias terapêuticas. Especial atenção será dada ao manejo precoce, fundamental



para a prevenção de complicações e a melhoria dos desfechos clínicos.

METODOLOGIA

A estratégia de busca para o presente estudo utilizou quatro descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): Diabetic Neuropathy, Pathophysiology, Diagnosis e Treatment.

Como primeiro critério para buscas, foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2025, disponíveis em inglês, a partir da base de dados do PubMed (MEDLINE), o que resultou em quinhentos e trinta e duas publicações. Na segunda etapa, foram considerados apenas artigos que continham "abstract," "free full text" e "full text". Além disso, o tipo de estudo foi restrito a "meta-analysis," "review" e "systematic review", reduzindo o número de artigos para duzentos e oitenta e três.

Para garantir a relevância e a qualidade das publicações incluídas na presente revisão, foi realizada uma análise baseada no resumo e na conclusão dos artigos, conduzida por dois revisores independentes. Nos casos em que houve discordância entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado para resolver os conflitos e garantir um processo de seleção equilibrado.

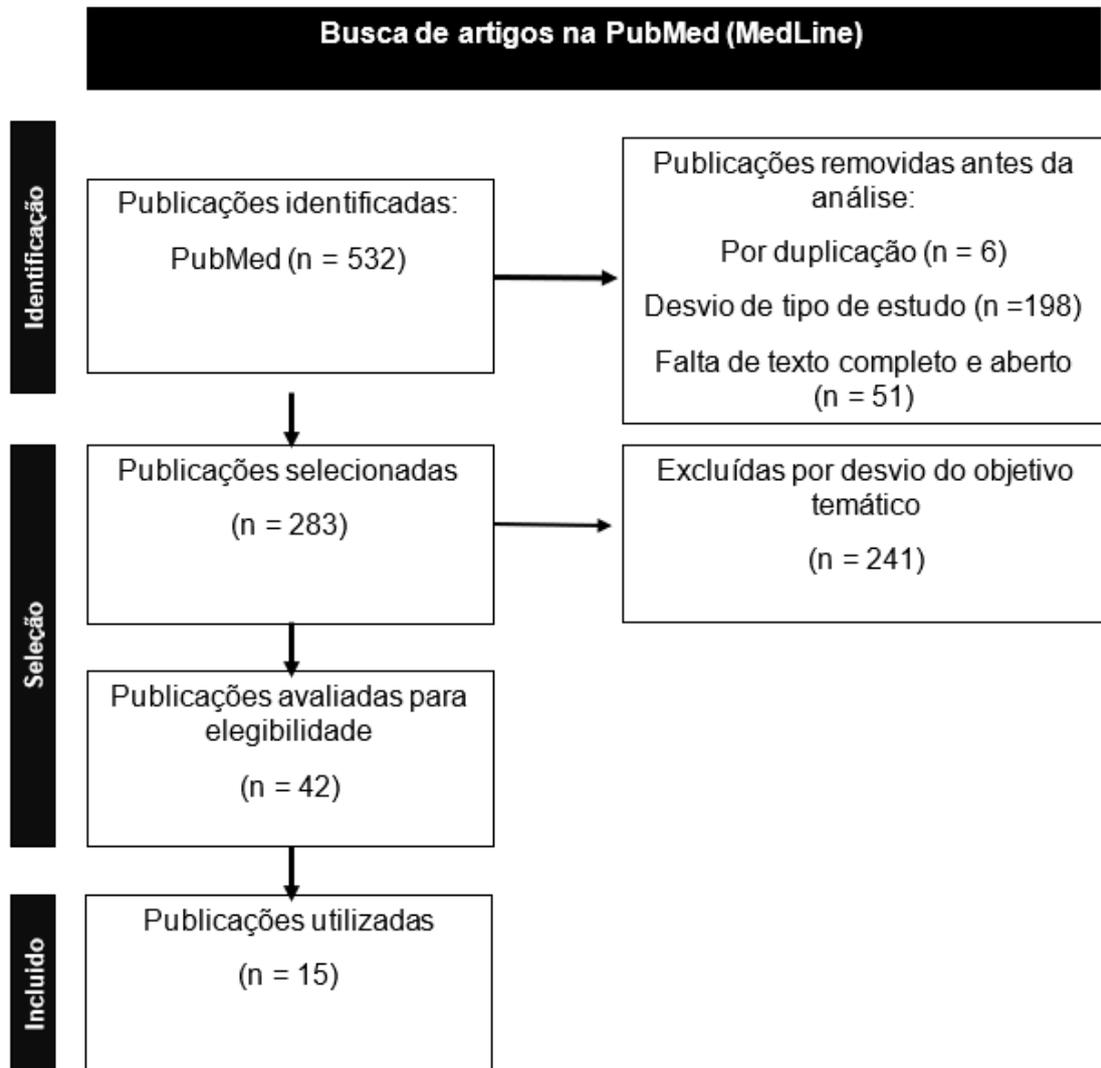
Esse processo foi realizado no software Rayyan, onde durante a triagem foram identificados seis artigos duplicados. Por sua vez, duzentos e quarenta e um artigos foram excluídos por desvio do objetivo temático, restando quarenta e duas publicações como potenciais candidatas. Todavia, por falta de relação com o objetivo geral da presente revisão, vinte e sete produções foram excluídas da composição. Após a avaliação final, apenas quinze artigos foram devidamente revisados e incluídos nesta revisão narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura evidenciou que a neuropatia diabética é uma complicação progressiva da diabetes, resultante do estresse oxidativo e inflamação crônica, levando a danos sensoriais, motores e autonômicos.

Abaixo encontra-se o fluxograma PRISMA representando o processo de identificação de artigo no banco de dados da PUBMED.

Imagem 1. Processo de seleção, inclusão e exclusão pelo fluxograma PRISMA.



Fonte: Autores
(2025)

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A fisiopatologia da doença ainda não é completamente compreendida, mas sua relação com distúrbios metabólicos, como a dislipidemia, hiperglicemia e resistência periférica à insulina, é bem estabelecida (ZHU *et al.*, 2024). A resistência a metabólitos provoca disfunções mitocondriais, resultando em estresse metabólico e ativação de vias

gênicas que levam a danos às células neuronais (ZHU et al., 2024). Nesse sentido, entre os principais mecanismos desencadeados pela hiperglicemia crônica, destaca-se a ativação da via do poliol, onde há conversão excessiva de glicose em sorbitol que reduz os níveis de NADPH, comprometendo a defesa antioxidante celular e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (ZHU et al., 2024). Esse estresse oxidativo promove dano neuronal direto e desmielinização progressiva, contribuindo para a dor neuropática associada a patologia (CHEN; SONG, 2024).

Em outras palavras, a hiperglicemia intensifica a atividade da cadeia transportadora de elétrons, levando à produção excessiva de ERO e citocinas pró-inflamatórias (MITTAL et al., 2024). Esse estresse oxidativo danifica o DNA mitocondrial, proteínas e lipídios da membrana celular, resultando em falência energética e morte neuronal (ZHU et al., 2024). Além disso, a redução na regeneração axonal e na capacidade de resposta das células de Schwann agrava a perda sensorial e autonômica observada na ND (MITTAL et al., 2024).

Outro aspecto relevante é a glicação avançada de proteínas, que se acumulam nos tecidos nervosos e ativam receptores específicos, como os RAGEs (ZHU et al., 2024). Isso leva à ativação da via do NF- κ B e ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , perpetuando o processo inflamatório e comprometendo a integridade da bainha de mielina. Como consequência, ocorre apoptose celular, exacerbando a progressão da neuropatia diabética (CHEN; SONG, 2024 ; STOIAN et al., 2024).

Nesse contexto, níveis elevados de IL-6, IL-18 e TNF- α aumentam a permeabilidade vascular e induzem disfunção endotelial, resultando em hipóxia neuronal e agravamento do quadro neuropático (STOIAN et al., 2024). A ativação da micróglia e dos astrócitos no sistema nervoso central amplifica ainda mais esse processo inflamatório, intensificando a sensibilização neuronal e a dor neuropática (SHILLO et al., 2019).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ND apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam de acordo com o tipo de fibra nervosa afetada e a progressão da doença (YAPISLAR;

GURLER, 2024). Nesse contexto, a perda progressiva de fibras pequenas (não mielinizadas) leva a alterações na percepção térmica e dolorosa, enquanto o comprometimento das fibras grandes (mielinizadas) resulta em diminuição da sensibilidade vibratória e proprioceptiva, aumentando o risco de úlceras e amputações (FELDMAN *et al.*, 2019).

Todavia, grande parte dos casos clínicos da ND costumam se manifestar em sintomas característicos, como parestesias, dormência, sensação de queimação e dor neuropática, que pode ser descrita como lancinante, em choque ou em pontadas (ZHU *et al.*, 2024). Em estágios avançados, podem surgir fraqueza muscular e atrofia, fatores que contribuem para desequilíbrio e quedas (POP-BUSUI *et al.*, 2022). Já a neuropatia autonômica pode se manifestar com taquicardia em repouso, hipotensão ortostática, disfunção gastrointestinal (como gastroparesia) e alterações urogenitais, incluindo disfunção erétil e bexiga neurogênica (OH, 2020; ZHU *et al.*, 2024).

3.3 COMPLICAÇÃO COMUM

Uma das principais complicações da neuropatia diabética (ND) é a ulceração do pé diabético, que pode resultar em graves consequências, como amputações, caso não seja tratada adequadamente (SMITH *et al.*, 2022). Nesse sentido, uma das formas de classificar essa lesão é por meio da classificação de Wagner-Meggitt, que, embora não seja tão amplamente validada atualmente, divide a evolução das úlceras do pé diabético em estágios, que vão de 0 a 5, abrangendo desde lesões superficiais até úlceras profundas com infecção e envolvimento ósseo (AKKUS; SERT, 2022).

Tabela 1. Classificação de Wagner-Meggitt

NOTA	LESÃO
0	Inexistência de lesões abertas
1	Presença de ulceração superficial
2	Ulceração profunda ligada ao tendão ou à cápsula articular

3	Ulceração profunda com presença de abscesso, osteomielite ou sepse articular
4	Presença de gangrena localizada
5	Presença de gangrena disseminada em todo pé

Fonte: autores (2025)

3.4 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

O diagnóstico da ND exige uma abordagem clínica detalhada, combinando avaliação de sintomas, exames físicos e testes específicos para confirmação do comprometimento neurológico (SMITH *et al.*, 2022 ; OH *et al.*, 2020).

3.4.1 Avaliação Clínica e Escalas Diagnósticas

A primeira etapa diagnóstica envolve anamnese detalhada e exame físico (OH *et al.*, 2020). Os pacientes costumam apresentar sintomas sensitivos, como parestesias e dor em queimação, além de comprometimento motor e autonômico em estágios mais avançados, que costumam ser as principais queixas (OH *et al.*, 2020).

Para padronização, diversas escalas são utilizadas na triagem e diagnóstico da ND. SMITH *et al.* (2022) destacam o Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) como uma ferramenta validada, composta por questionário e exame clínico dos pés. Por outro lado, o Toronto Clinical Scoring System (TCSS) avalia sintomas, reflexos e sensibilidade, permitindo a estratificação da gravidade da neuropatia. Já o Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL) enfatiza a avaliação da fraqueza, dos reflexos e da sensibilidade, sendo mais eficaz na detecção de neuropatias de fibras grandes (SMITH *et al.*, 2022).

3.4.2 Testes Sensoriais e de Triagem

A avaliação sensorial desempenha um papel fundamental no diagnóstico da ND.

De acordo com MOGILEVSKAYA *et al* (2024), o monofilamento de 10g é amplamente utilizado para detectar a perda da sensibilidade protetora, embora sua sensibilidade varie entre 53% e 93% dependendo do estudo. O teste de vibração com diapasão de 128Hz, aplicado no hálux, também se destaca como um método eficaz na detecção precoce da neuropatia (OH *et al.*, 2020).

Outros testes incluem o Ipswich Touch Test (ITT), que apresenta boa acurácia diagnóstica e é uma alternativa simples para rastreamento (MOGILEVSKAYA *et al.*, 2024).

3.4.3 Estudos Eletroneuromiográficos

Os estudos de condução nervosa são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico da ND (OH *et al.*, 2020). SMITH *et al.* (2022) ressaltam que esses exames avaliam a função das fibras grandes com alta especificidade, mas apresentam limitações, como custo elevado e necessidade de equipamentos especializados.

3.5 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E DE TRATAMENTO

Atualmente, não existem estratégias farmacoterápicas que possam modificar efetivamente a patologia, sendo indispensável controlar os fatores de risco e intervenções combinadas de exercícios, controle glicêmico e, principalmente, mudanças no estilo de vida, como a redução do consumo de alimentos processados, podem trazer benefícios significativos, como o aumento da densidade da fibra nervosa intraepidérmica e a melhora nos sintomas eletrofisiológicos e de dor (ARDELEANU *et al.*, 2020; SMITH *et al.*, 2022).

3.5.1 Controle glicêmico

Embora o controle glicêmico seja recomendado por várias diretrizes clínicas e ela demonstre ser eficaz na prevenção da polineuropatia diabética em pacientes com DM1, todavia, em pacientes com DM2, o controle glicêmico não demonstra um impacto significativo na prevenção ou redução da progressão da patologia, sugerindo que outros fatores podem ser mais relevantes (SALEH & SEDIK, 2024; SMITH *et al.*, 2022 ; BONDA *et al.*, 2021).

3.5.2 Controle da dor

Os anticonvulsivantes, como carbamazepina e valproato de sódio, são os principais fármacos utilizados para aliviar da dor neuropática (SMITH *et al.*, 2022). Todavia, a pregabalina, constitui o fármaco de primeira linha para a ND devido à sua eficácia na redução da dor e melhora do sono (ARDELEANU *et al.*, 2020).

Paralelamente, os opioides, como oxicodona e sulfato de morfina, são considerados para casos graves de ND, mas seu uso é controverso devido ao risco de tolerância, dependência e hiperalgesia (SMITH *et al.*, 2022). A oxicodona tem um efeito analgésico relevante, porém deve ser usada com cautela, enquanto o sulfato de morfina pode ser eficaz, especialmente quando combinado com gabapentina (ARDELEANU *et al.*, 2020).

Outra alternativa para alívio da dor é o tanezumab, um anticorpo monoclonal anti-NGF altamente seletivo que bloqueia a ligação do NGF aos seus receptores, interrompendo a sinalização da dor (SALEH & SEDIK, 2024). Sua administração em doses de 20 mg SC nos dias 1 e 8 do tratamento demonstrou redução da dor neuropática, com eficácia na ND devido à sua ação sobre os axônios mais longos do nervo periférico, afetando principalmente as pequenas fibras comprometidas na DM 2 (SALEH & SEDIK, 2024).

Por outro lado, analgésicos tópicos podem ser uma ferramenta para dor localizada, todavia, um dos seus efeitos é a perturbação na sinalização nociceptiva e a necessidade de mais de 2 aplicações para obter sucesso no manejo (SMITH *et al.*, 2022).

3.6 TERAPIAS INOVADORAS PARA O TRATAMENTO DA ND

Diversas terapias estão sendo investigadas e prescritas para o tratamento da neuropatia diabética. Uma dessas é a estimulação da medula espinhal, recomendada para casos graves (SMITH *et al.*, 2022). Trata-se de um método invasivo que utiliza uma corrente elétrica de baixa voltagem para ativar as colunas dorsais da medula e tratar a dor crônica, com atuação provável em regiões espinhais e supraespinhais (SALEH & SEDIK, 2024).

Outras técnicas, como estimulação neural eletromagnética modulada por frequência, estimulação elétrica nervosa transcutânea e estimulação elétrica



neuromuscular, também têm sido avaliadas com resultados promissores, embora seus mecanismos exatos ainda não estejam completamente elucidados (SALEH & SEDIK, 2024; SMITH *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuropatia diabética é uma das complicações mais graves da diabetes, pois impacta diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, a triagem e o diagnóstico precoce são fundamentais para a implementação de estratégias eficazes, que previnam a progressão da doença e reduzam complicações, como úlceras e amputações.

Entretanto, ainda há uma escassez de terapias modificadoras da doença, o que reforça a necessidade de mais pesquisas voltadas para o desenvolvimento de tratamentos inovadores. Nesse sentido, novas abordagens, como terapias baseadas em neuromodulação e anticorpos monoclonais, demonstram potencial promissor, mas exigem mais estudos para validação clínica e ampla aplicação.

REFERÊNCIAS

AKKUS, G.; SERT, M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World journal of diabetes*, v. 13, n. 12, p. 1106–1121, 15 dez. 2022.

ARDELEANU, V. *et al.* Current Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 56, n. 1, 1 jan. 2020.

BONDAR, A. *et al.* Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, v. 22, n. 1, 29 abr. 2021.

CHEN, Y.; SONG, X. J. Diabetic Neuropathic Pain: Directions for Exploring Treatments. *Biomedicines*, v. 12, n. 3, 1 mar. 2024.

FELDMAN, E. L. *et al.* Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, v. 5, n. 1, 1 dez.



2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. What is diabetes? Disponível em: <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>. Acesso em: 7 fev. 2025.

MITTAL, R. et al. Diabetic peripheral neuropathy and neuromodulation techniques: a systematic review of progress and prospects. *Neural Regeneration Research*, v. 20, n. 8, p. 2218, ago. 2024.

MOGILEVSKAYA, M. et al. Diagnostic Accuracy of Screening Tests for Diabetic Peripheral Neuropathy: An Umbrella Review. *Journal of Diabetes Research*, v. 2024, p. 5902036, 2024.

POP-BUSUI, R. et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, v. 45, n. 7, p. 1670–1690, 1 jul. 2022.

QUIROZ-ALDAVE, J. et al. Diabetic neuropathy: Past, present, and future. *Caspian journal of internal medicine*, v. 14, n. 2, p. 153–169, 2023.

SALEH, D. O.; SEDIK, A. A. Novel drugs affecting diabetic peripheral neuropathy. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 27, n. 6, p. 657, 1 jun. 2024.

SHILLO, P. et al. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference? *Current diabetes reports*, v. 19, n. 6, 1 jun. 2019.

SMITH, S. et al. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 8, 1 ago. 2022.

STOIAN, A. et al. Update on Biomarkers of Chronic Inflammatory Processes Underlying Diabetic Neuropathy. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 19, 1 out. 2024.

YAPISLAR, H.; GURLER, E. B. Management of Microcomplications of Diabetes Mellitus: Challenges, Current Trends, and Future Perspectives in Treatment. *Biomedicines*, v. 12, n. 9, p. 1958, 28 ago. 2024.

ZHU, J. et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment.



Neuropatia diabética: uma revisão de literatura sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamentos modernos

Nascimento *et. al.*

Frontiers in endocrinology, v. 14, 9 jan. 2024.